

PCT

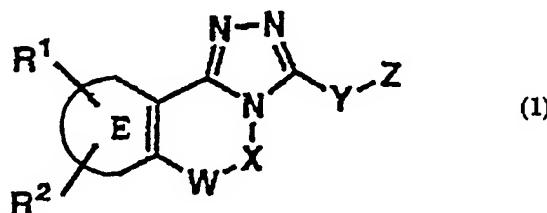
世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07D 487/04, 495/14, 498/04, A61K 31/55, 31/435, 31/445, 31/495	A1	(11) 国際公開番号 WO97/03986 (43) 国際公開日 1997年2月6日(06.02.97)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02004			
(22) 国際出願日 1996年7月17日(17.07.96)			
(30) 優先権データ 特願平7/182814 特願平7/253763 特願平8/3055 特願平8/4034	1995年7月19日(19.07.95) 1995年9月29日(29.09.95) 1996年1月11日(11.01.96) 1996年1月12日(12.01.96)	JP JP JP JP	黒板孝信(KUROITA, Takanobu)[JP/JP] 石渕正剛(ISHIBUCHI, Seigo)[JP/JP] 牛尾博之(USHIO, Hiroyuki)[JP/JP] 二村隆史(FUTAMURA, Takashi)[JP/JP] 〒871 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社 創薬第二研究所内 Fukuoka, (JP)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP)		(74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP)	
(72) 発明者 : および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 田中 寛(TANAKA, Hiroshi)[JP/JP] 大橋良孝(OHASHI, Yoshitaka)[JP/JP] 矢野和宏(YANO, Kazuhiro)[JP/JP] 〒358 埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富製薬株式会社 創薬第一研究所内 Saitama, (JP)		(81) 指定国 AL, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KR, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 歐州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
		添付公開書類 国際調査報告書 補正書・説明書	

(54) Title: FUSED TRIAZOLE COMPOUNDS

(54) 発明の名称 締合トリアゾール化合物

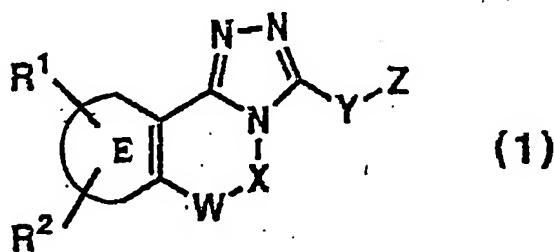


(57) Abstract

Fused triazole compounds represented by general formula (1), optical isomers thereof, pharmaceutically acceptable salts thereof, medicinal compositions comprising the same, and radioactive fused triazole optical isomers thereof and salts thereof, wherein each symbol is as defined in the specification. The fused triazole compounds, optical isomers thereof or pharmaceutically acceptable salts thereof are D₄ receptor antagonists having a selective and potent blocking effect on the D₄ receptor. Thus, they are a useful antipsychotic agent which is efficacious against not only positive symptoms typified by hallucination, delusion, etc., characteristic to the acute state of schizophrenia but also negative symptoms such as apathy, autism, etc. Also, they are expected as an antipsychotic agent with relieved side effects, for example, extrapyramidal symptoms and endocrine abnormalities accompanying the administration of conventional antipsychotic agents having D₂ receptor antagonism. Thus the compounds are usable as a remedy for diseases such as schizophrenia. Further, the radioactive fused triazole compounds are useful as a radioligand having an affinity for the human or animal D₄ receptor.

(57) 要約

一般式 (1)



(式中、各記号は明細書中に定義したとおりである。)

により表される縮合トリアゾール化合物、その光学異性体、その医薬上許容しうる塩、該化合物を含有してなる医薬組成物、ならびに放射性縮合トリアゾール化合物、その光学異性体およびその塩。

本発明の縮合トリアゾール化合物、光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、D₄受容体に対し選択的かつ強い遮断作用を有するD₄受容体アンタゴニストであるため、精神分裂病の急性期に特徴的な幻覚、妄想などを中心とした陽性症状のみならず、感情鈍麻や無為、自閉などの陰性症状に対しても効果を示す有用な抗精神病薬である。また、D₂受容体拮抗作用を有する従来の抗精神病薬を投与した場合に見られる錐体外路症状や内分泌異常といった副作用が軽減された抗精神病薬として期待される。従って、本発明化合物は精神分裂病などの疾患の治療薬として用いることができる。また放射性縮合トリアゾール化合物は、ヒトまたは動物のD₄受容体に親和性を有するラジオリガンドとして有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スードーン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SG	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SI	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SK	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スロバキア
BR	ペル	GN	ギニア	MD	モルドバ共和国	TD	セネガル
BY	ブルガリア	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	TG	スウェーデン
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TM	トルコメニスタン
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	ML	マリ	TR	トルコ
CG	コンゴ	IL	イスラエル	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	IS	イスラマン	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	IT	イタリア	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	JP	日本	MX	メキシコ	US	アメリカ合衆国
CN	中国	KE	ケニア	NE	ニジニエール	UZ	ウズベキスタン
CZ	キューバ	KG	キルギスタン	NL	オランダ	VN	ヴィエトナム
	チェコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノールウェー		
		KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド		
		KZ	カザフスタン				

明細書

縮合トリアゾール化合物

技術分野

本発明はドバミンD₄（以下、D₄という。以降に述べるドバミン受容体サブタイプについてもこの略法に準ずる。）受容体に親和性を有する新規な縮合トリアゾール化合物およびその放射性活性物質に関する。D₄受容体遮断薬は中枢用剤、特に抗精神病薬として医療の分野で用いられる。

背景技術

D₄受容体に親和性を有する中枢用剤について、たとえば以下の特許出願が公開されている。国際特許出願公開WO 94/10162号、WO 94/21630号、WO 94/21626号には、D₄受容体に親和性を有する三環系ヘテロ芳香族化合物類が開示され、国際特許出願公開WO 94/21627号、WO 94/21628号、WO 94/24105号には、D₄受容体に親和性を有するインドール誘導体などが開示され、国際特許出願公開WO 94/20459号、WO 94/20497号には、D₄受容体に親和性を有するピロピリジン誘導体などが開示され、国際特許出願公開WO 94/21615号、WO 94/22839号には、D₄受容体に親和性を有するベンズイミダゾール誘導体などが開示されている。また、国際特許出願公開WO 94/10145号、WO 94/20471号には、それぞれD₄受容体に親和性を有するピラゾール誘導体およびキノロン誘導体などが開示されている。

精神分裂病を適応疾患とする抗精神病薬は、そのほとんどが脳内神経伝達物質の一つであるドバミンの受容体遮断という共通の薬理作用を有し、特に強力なD₂受容体遮断作用を示している。これらの薬物（定型抗精神病薬）は、精神分裂病の急性期に特徴的な幻覚、妄想などを中心とした陽性症状に対しては有効性を示すが、感情鈍麻や無為、自閉などの陰性症状にはほとんど効果を示さないことが指摘されている。また、急性的な投与および長期連用したときに発現する錐体外路症状（遅発性ジスキネジア、急性ジストニア、アカシジアなど）や内分泌異常

(高プロラクチン血症など)などの副作用は重大な問題となっている。

ドバミン受容体は、従来薬理学的手法によりリガンド結合の性質、アデニル酸シクラーゼへの連関形態から2つの受容体サブタイプに分類されることが認められていた〔ネイチャー(Nature)第227巻、93頁(1979)〕。すなわち、促進性Gタンパク質を介してアデニル酸シクラーゼを賦活してサイクリックAMPを産生するD₁受容体型と、抑制性Gタンパク質を介してアデニル酸シクラーゼを抑制し、サイクリックAMPの産生を抑制するD₂受容体型である。しかし、近年の分子生物学の革命的な発展に伴って、ドバミン受容体は5つの異なる遺伝子がクローニングされ、D₁ファミリーに属するD₁、D₅受容体と、D₂ファミリーに属するD₂、D₃、D₄受容体に分類されることが明らかになった〔トレンド・イン・ファーマコロジカル・サイエンシズ(Trends in Pharmacol Sci.)第15巻、264頁(1994)〕。

定型抗精神病薬であるハロペリドールはD₁受容体よりD₂受容体に高い親和性を示すが、錐体外路系副作用が少なく陰性症状にも有効なクロザピンはD₂受容体よりD₁受容体に10倍高い親和性を示すことが報告されている〔ネイチャー(Nature)第350巻、610頁(1991)、トレンド・イン・ファーマコロジカル・サイエンシズ(Trends in Pharmacol Sci.)第15巻、264頁(1994)〕。しかも、クロザピンの有効治療血漿中濃度はD₁受容体への親和性定数と相關することも報告されている〔トレンド・イン・ファーマコロジカル・サイエンシズ(Trends in Pharmacol Sci.)第15巻、264頁(1994)〕。また、精神分裂病患者の死後脳を用いた結合試験の結果、D₁受容体が正常人に比べ6倍も増加していたとの報告もある〔ネイチャー(Nature)第365巻、441頁(1993)〕。したがって、D₁受容体が精神分裂病の病因、あるいは治療薬の作用部位に関わっている可能性が高いと考えられる。さらに、ドバミン受容体の脳内分布にもサブタイプ間で差が認められ、D₂受容体は線条体に最も多いのに対して、D₁受容体は情動機能を司る大脳皮質前頭葉に最も多く存在する

ことが明らかになっている。これらのことから、選択的なD₄受容体アンタゴニストは錐体外路系副作用が少なく陽性および陰性症状にも有効な抗精神病薬として期待できる。また、D₄受容体と分裂病などの疾患の病因との関連を解明するためにもD₄受容体を標的とする放射性活性物質の出現が望まれているが、これまでにそのような物質は知られていない。

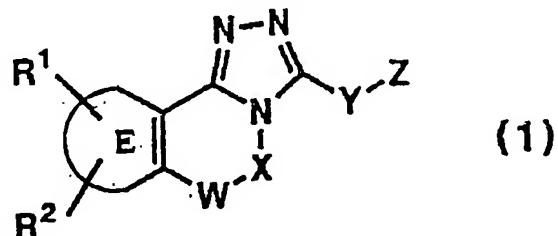
発明の開示

本発明は、D₄受容体に対して選択的で強い遮断作用を示し、従来の化合物に比べて陰性症状および陽性症状に対してより有効であり、副作用の少ない化合物を提供することおよびD₄受容体に選択的な親和性を有する放射性活性物質（ラジオリガンド）を提供することを目的とする。

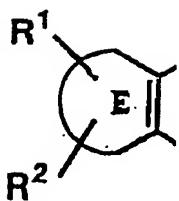
本発明者等は鋭意検討を行った結果、下記の一般式（1）により表される新規縮合トリアゾール化合物、光学異性体またはその医薬上許容しうる塩が、D₂受容体よりもD₄受容体に対し選択的かつ強い遮断作用を有することを見出し、さらに、該化合物（1）が急性期に特徴的な幻覚、妄想などを中心とした陽性症状のみならず、感情鈍麻や無為、自閉などの陰性症状に対しても効果を発揮する一方、D₂受容体拮抗作用を有する従来の抗精神病薬を投与した場合に見られる錐体外路症状や内分泌異常といった副作用が軽減された有用な抗精神病薬になり得ることを見出して、本発明の完成に至った。

すなわち、本発明は以下に示す縮合トリアゾール化合物、それを含む医薬組成物およびその用途に関する。

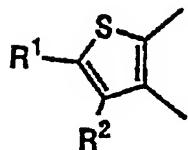
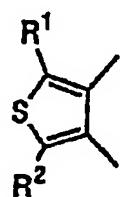
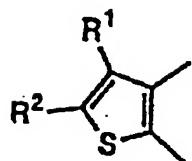
①一般式（1）



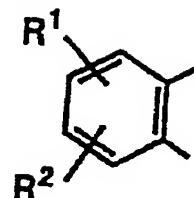
(式中、環E



は下記の式：



または



で表されるチオフェンまたはベンゼンを示し、

R^1 および R^2 は同一または異なっていてもよく、それぞれ水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルコキシカルボニル、アシル、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシ、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルを示し、

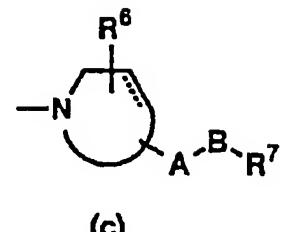
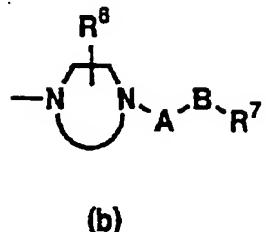
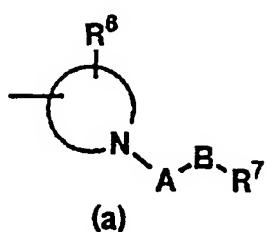
Wはメチレン、硫黄原子、 SO 、 SO_2 、酸素原子または $N-R^3$ （式中、 R^3 は水素、アルキル、フェナシル、または置換基を有してもよいアリールアルキルもしくはヘテロアリールアルキルを示す。）を示し、

Xはメチレン、エチレンまたはビニレンを示し、

Yは存在しないか、または炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、

Zは $-NH_2$ 、 $-NHR^4$ （式中、 R^4 はアルキル、シクロアルキル、置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキル、または置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリールを示す。）、 $-N(R^4)(R^5)$ （式中、 R^5 はアルキル、シクロアルキル、置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキル、または置換基を有してもよい

アリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリールを示し、R⁴ は前記と同義。）、または式（a）、（b）もしくは（c）の環状アミン



（式中、式（a）中の環状アミン は環中にさらに酸素原子を有してもよく、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリンを示し、式（b）中の

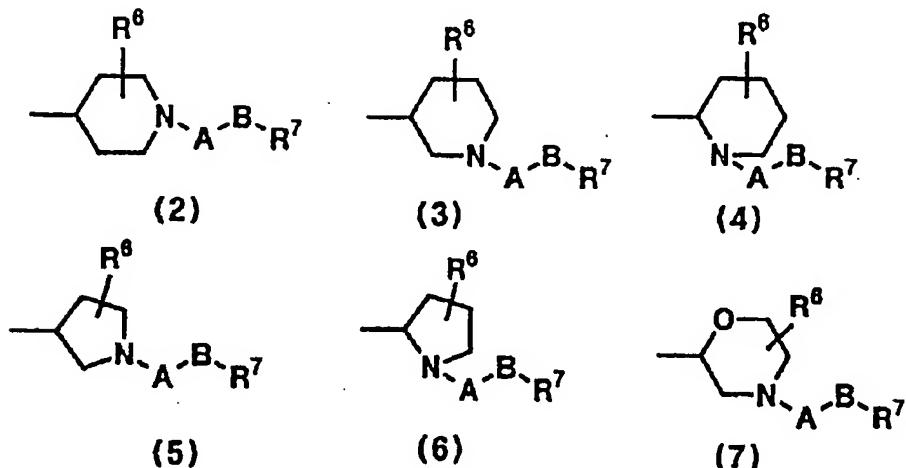
環状アミン はピペラジンまたはホモピペラジンを示し、式

（c）中の環状アミン は環中にさらに酸素原子を有してもよく、ピロリジン、ピペリジン、3, 6-ジヒドロー-2H-ピリジンまたはモルホリンを示し、実線と点線で表される結合は単結合または二重結合を示し、Aは存在しないか、または炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、Bは存在しないか、または硫黄原子、酸素原子、カルボニルもしくはヒドロキシメチルを示し、R⁶は水素、ヒドロキシ、アルキルまたはアルコキシを示し、R⁷は水素、置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリール、シクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキルを示す。）を示す。）

により表される縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容

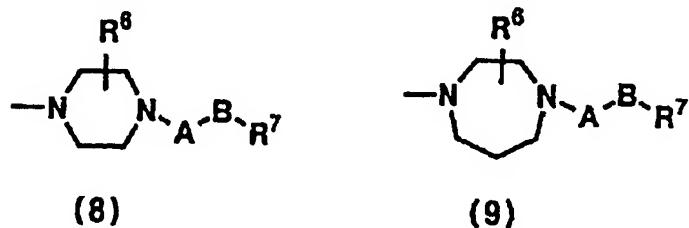
しいうる塩。

②一般式(1)のZにおいて、環状アミン(a)が、下記式(2)、(3)、(4)、(5)、(6)または(7)で表される環状アミンである①記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。



(式中の各記号は前記と同義)

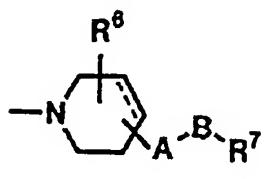
③一般式(1)のZにおいて、環状アミン(b)が、下記式(8)または(9)で表される環状アミンである①記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。



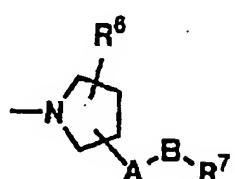
(式中の各記号は前記と同義)

④一般式(1)のZにおいて、環状アミン(c)が、下記式(10)、(11)または(12)で表される環状アミンである①記載の縮合トリアゾール化合物、

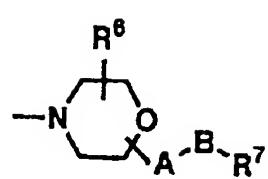
その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。



(10)



(11)



(12)

(式中の各記号は前記と同義)

⑤一般式（1）において、

R^1 は水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アシル、アルキルアミノ、アルキルまたはアルコキシを示し；

R^2 は水素、ハロゲンまたはアルコキシを示し；

Wはメチレン、硫黄原子または酸素原子を示し；

Xはメチレン、エチレンまたはビニレンを示し；

Yは存在しないか、または炭素鎖1から3個を有する直鎖状アルキレン鎖を示し；

Zは式（a）、（b）または（c）により表される環状アミンを示す；
縮合トリアゾール化合物である①記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

⑥一般式（1）において、

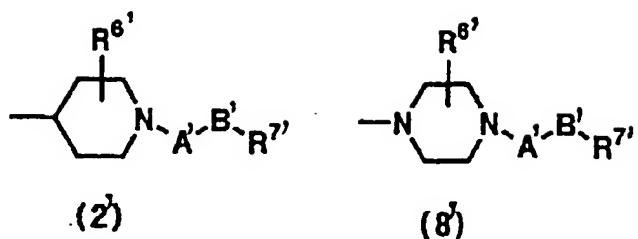
R^1 および R^2 はそれぞれ水素を示し；

Wはメチレン、硫黄原子または酸素原子を示し；

Xはメチレン、エチレンまたはビニレンを示し；

Yは存在しないか、または炭素鎖1から3個を有する直鎖状アルキレン鎖を示し；

Zは式（2'）または式（8'）



(式中、A'は存在しないか、または炭素数1～4個を有する直鎖アルキレン鎖を示し、B'は存在しないか、またはカルボニルを示し、R⁶'は水素を示し、R⁷'は置換基を有してもよいアリールまたはヘテロアリールを示す。)により表される基を示す；

縮合トリアゾール化合物である①記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

⑦ 3 - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) エチル) ピペリジン-4-イル) - 6, 7 - ジヒドロ-5H-1, 2, 4 - トリアゾロ(3, 4-a) [2] ベンゾアゼピン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン、

3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾキサゼピン、

3-(2-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾキサゼピン、

3 - (3 - (4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) プロピル)
 - 5, 6 - ジヒドロ-1, 2, 4 - トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾ

オキサゼピン、

3 - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) エチル) ピペリジン-4 -イル) - 1, 2, 4 -トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾオキサゼピン、

3 - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) エチル) ピペリジン-4 -イル) - 5, 6 -ジヒドロ-1, 2, 4 -トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾチアゼピン、

3 - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) エチル) ピペリジン-4 -イル) - 5, 6 -ジヒドロ-1, 2, 4 -トリアゾロ [4, 3 - a] イソキノリン、

3 - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) エチル) ピペリジン-4 -イル) - 5, 6 -ジヒドロ-1, 2, 4 -トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾチアゼピン 7, 7 -ジオキシド、

5, 6 -ジヒドロ-3 - (2 - (4 - フェニルピペリジン-1 -イル) エチル) - 1, 2, 4 -トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾオキサゼピン、

3 - (2 - (4 - (6 -フルオロベンゾ [d] イソキサゾール-3 -イル) ピペリジン-1 -イル) エチル) - 5, 6 -ジヒドロ-1, 2, 4 -トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾオキサゼピン、

5, 6 -ジヒドロ-3 - (2 - (3, 6 -ジヒドロ-4 - (2 -ナフチル) - 2 H -ピリジン-1 -イル) エチル) - 1, 2, 4 -トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾオキサゼピン、および

3 - (2 - (4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン-1 -イル) エチル) - 1, 2, 4 -トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾオキサゼピンから選ばれる①記載の縮合トリアゾール化合物またはその医薬上許容しうる塩。

⑧ 6, 7 -ジヒドロ-3 - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) エチル) ピペリジン-4 -イル) - 5 H -チエノ [3, 2 - c] - 1, 2, 4 -トリアゾロ [4, 3 - a] アゼピン、

9 -クロロ-6, 7 -ジヒドロ-3 - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) エチル) ピペリジン-4 -イル) - 5 H -チエノ [3, 2 - c] - 1, 2, 4 -ト

リアゾロ [4, 3-a] アゼピン、

6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ [3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] アゼピン、

3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロチエノ [3, 2-f]-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] (1, 4) チアゼピン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロチエノ [3, 2-f]-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] (1, 4) チアゼピン、

6, 7-ジヒドロ-3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ [3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] アゼピン、

3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロチエノ [3, 2-f]-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] (1, 4) チアゼピン、

5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ [2, 3-f]-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] (1, 4) オキサゼピン、

5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ [2, 3-f]-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] (1, 4) オキサゼピン、

5, 6-ジヒドロ-3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)チエノ [2, 3-f]-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] (1, 4) オキサゼピン

6, 7-ジヒドロ-3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5H-チエノ [3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ [4,

3-a] アゼピン、

6, 7-ジヒドロ-3-(3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ(4, 3-a]アゼピン、および

3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5, 6-ジヒドロチエノ[3, 2-f]-1, 2, 4-トリアゾロ(4, 3-d)[1, 4]チアゼピンから選ばれる①記載の縮合トリアゾール化合物またはその医薬上許容しうる塩。

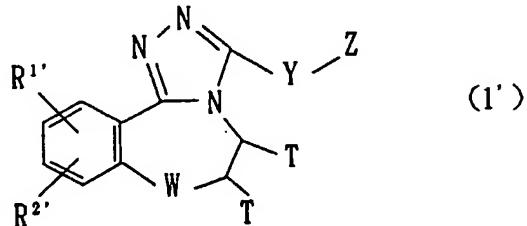
⑨①記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩と製薬上許容しうる担体とを含む医薬組成物。

⑩①記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を含む医薬。

⑪抗精神病薬である⑩記載の医薬。

また、本発明は一般式(1')で表される放射性縮合トリアゾール化合物およびその用途に関する。

⑫一般式(1')



(式中、R^{1'}およびR^{2'}は同一または異なっていてもよく、それぞれ水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルコキシカルボニル、アシル、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシ、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアルコキシを示し、

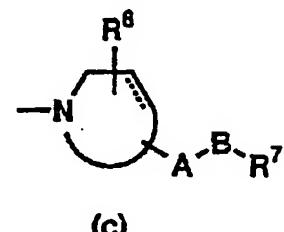
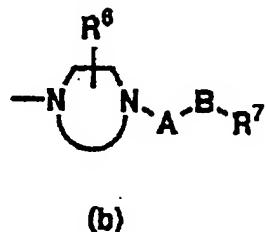
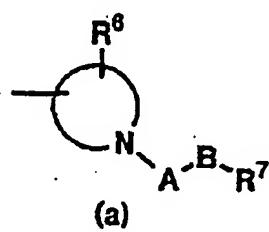
Wはメチレン、酸素原子またはN-R³ (式中、R³は水素、アルキル、フェ

ナシル、または置換基を有してもよいアリールアルキルもしくはヘテロアリールアルキルを示す。) を示し、

Tはトリチウムを示し、

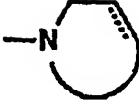
Yは存在しないか、または炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、

Zは $-NH_2$ 、 $-NHR^4$ （式中、 R^4 はアルキル、シクロアルキル、置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキル、または置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリールを示す。）、 $-N(R^4)(R^5)$ （式中、 R^5 はアルキル、シクロアルキル、置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキル、または置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリールを示し、 R^4 は前記と同義。）、または式(a)、(b)もしくは式(c)の環状アミン



（式中、式(a)中の環状アミン は環中にさらに酸素原子を有していてもよく、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリンを示し、式(b)中の

環状アミン はピペラジンまたはホモピペラジンを示し、式(c)

中の環状アミン  は環中にさらに酸素原子を有していてもよく、ピ

ロリジン、ピペリジン、3, 6-ジヒドロー-2H-ピリジンまたはモルホリンを示し、実線と点線で表される結合は単結合または二重結合を示し、Aは存在しないか、または炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、Bは存在しないか、または硫黄原子、酸素原子、カルボニルもしくはヒドロキシメチルを示し、R⁶は水素、ヒドロキシ、アルキルまたはアルコキシを示し、R⁷は水素、置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリール、シクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキルを示す。)を示す。)により表される放射性縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその塩。

⑬3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5, 6-ジトリチウム-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピンである⑫記載の放射性縮合トリアゾール化合物またはその塩。

⑭⑫記載の放射性縮合トリアゾール化合物またはその塩からなるD₄受容体リガンド。

⑮⑫記載の放射性縮合トリアゾール化合物またはその塩を用いることを特徴とするヒトまたは動物のD₄受容体を標識する方法。

本明細書で使用する各記号を以下に説明する。

上記一般式(1)および(1')に関し、R¹、R²、R^{1'}およびR^{2'}におけるハロゲンとは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素を意味する。アシルアミノとはアセチルアミノ、ベンゾイルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ、シクロプロピルカルボニルアミノなどを示し、アシル部位としては炭素数2~5のアルカノイル、ベンゾイル、ナフトイルなどのアロイル、炭素数3~6のシクロヘキシルカルボニルが好ましい。アルキルカルバモイルとはメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジメチルカルバ

モイル、ジエチルカルバモイルなど、アルキル部位の炭素数は1～4個が好ましく、該アルキル基が窒素原子に1～2個置換している。アルコキシカルボニルとはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどを示し、アルコキシ部位の炭素数は1～4個が好ましい。アシルとはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル、オクタノイルなどを示し、炭素数1～8個のアルカノイル、ベンゾイル、ナフトイルなどのアロイルおよびニコチノイル、テノイル、フロイルなどのヘテロアリールカルボニルが好ましい。アルキルアミノとはメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジプロピルアミノなどを示し、アルキル部位の炭素数は1～4個が好ましく、該アルキル基がアミノ基に1～2個置換している。アミノアルキルとはアミノメチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチルなどを示し、アルキル部位の炭素数は1～4個が好ましい。アルキルアミノアルキルとはメチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-(メチルアミノ)エチル、2-(ジメチルアミノ)エチルなどを示し、アルキル部位の炭素数は1～4個が好ましい。アシルオキシとはアセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、ベンゾイルオキシなどを示し、アシル部位は炭素数2～5のアルカノイル、が好ましい。ヒドロキシアルキルとはヒドロキシメチル、1-または2-ヒドロキシエチル、1-、2-または3-ヒドロキシプロピルなどを示し、アルキル部位の炭素数は1～4個が好ましい。アシルオキシアルキルとはアセトキシメチル、2-アセトキシエチル、3-アセトキシプロピル、プロピオニルオキシメチルなどを示し、アシル部位は炭素数2～5のアルカノイル、が好ましい。アルコキシアルキルとはメトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、3-メトキシプロピルなどを示し、炭素数1～4個のアルコキシが置換している炭素数1～4個のアルキルが好ましい。アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級

ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどを示し、炭素数1～4個のアルキルが好ましい。アルケニルとはビニル、1-プロペニル、イソプロペニルなどを示し、炭素数2～3個が好ましい。アルキニルとはエチニルなどを示し、炭素数2～3個が好ましい。アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブロキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなどを示し、炭素数1～4個のアルコキシが好ましい。

R^1 、 R^2 中のアルキルチオとは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオなどを示し、アルキル部位は炭素数1～4個が好ましい。アルキルスルフィニルとはメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニルなどを示し、アルキル部位は炭素数1～4個が好ましい。アルキルスルホニルとはメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニルなどを示し、アルキル部位は炭素数1～4個が好ましい。

R^3 におけるアルキルとしては R^1 、 R^2 、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ におけるアルキルと同様なものを挙げることができる。アリールアルキルとはベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、3-ナフチルプロピル、4-ナフチルブチル、ジフェニルメチルなどを示し、アリール部位としてはフェニル、ナフチルが、アルキル部位の炭素数は1～4個が好ましい。ヘテロアリールアルキルとはピリジルメチル、ピリジルエチル、フリルメチル、フリルエチル、チエニルメチル、チエニルエチルなどを示し、ヘテロアリールはピリジル、フリル、チエニルが、アルキル部位の炭素数は1～4個が好ましい。アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルの置換基としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン、トリフルオロメチルなどのハロアルキル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどのアルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブロキシ、第3級ブトキ

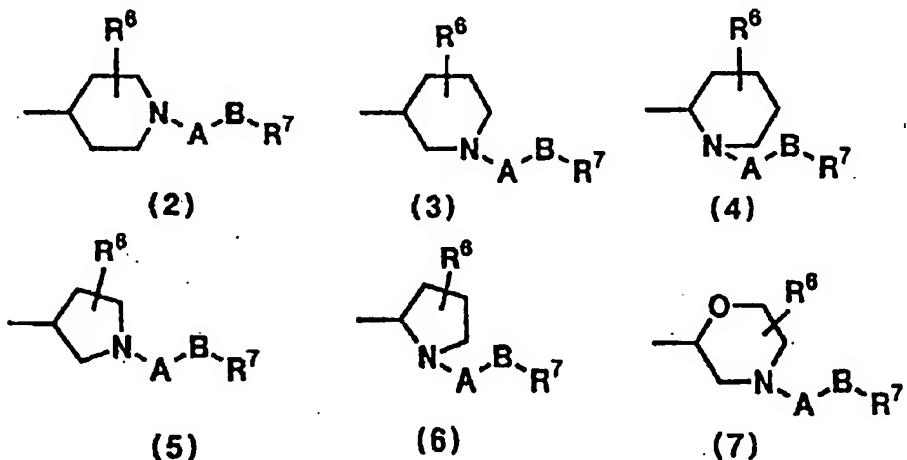
シ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなどのアルコキシが示される。

Yにおける炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1, 1-ジメチルエチレン、2, 2-ジメチルエチレン、エチルメチレン、ジエチルメチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、3-メチルトリメチレンなどが挙げられ、メチレンまたはエチレンが好ましい。

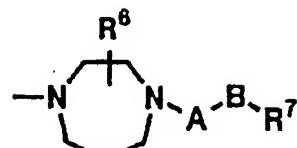
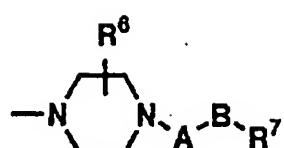
R⁴およびR⁵におけるアルキルとは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどを示し、好ましい炭素数は1～4個である。シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを示し、好ましい炭素数は3～6個である。アリールアルキルとはベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、3-ナフチルプロピル、4-ナフチルブチル、ジフェニルメチルなどを示し、アリール部位としてはフェニル、ナフチルが、アルキル部位の炭素数は1～4個が好ましい。ヘテロアリールアルキルとはピリジルメチル、2-ピリジルエチル、フリルメチル、2-フリルエチル、チエニルメチル、2-チエニルエチルなどを示し、ヘテロアリールはピリジル、フリル、チエニルが、アルキル部位の炭素数は1～4個が好ましい。アリールとはフェニル、ナフチル、2-インダニルなどを示し、フェニルが好ましい。ヘテロアリールとはピリジル、フリル、チエニル、ピリミジルなどを示し、ピリジル、ピリミジルが好ましい。縮合ヘテロアリールとは、1, 4-ベンゾジオキサン-2-イル、6-アセチル-3-エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル、1, 2-ベンゾイソキサゾール-3-イル、1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル、インドール

-3-イル、ベンゾ[b]フラン-3-イル、ベンゾ[b]チオフェン-3-イルなどを示し、1, 2-ベンゾイソキサゾール-3-イルが好ましい。縮合ヘテロアリールアルキルとは、インドール-3-イルメチル、2-(インドール-3-イル)エチル、3-(インドール-3-イル)プロピル、ベンゾ[b]フラン-3-イルメチル、2-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)エチル、ベンゾ[b]チオフェン-3-イルメチル、2-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)エチルなどを示し、ベンゾ[b]フラン-3-イルメチル、ベンゾ[b]チオフェン-3-イルメチルが好ましい。これらの置換基としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素のハロゲン、トリフルオロメチルなどのハロアルキル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどのアルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシリオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなどのアルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノなどが挙げられる。

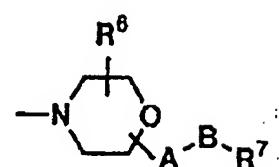
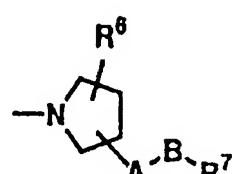
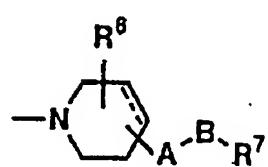
Zにおける式(a)の環状アミンとしては次のものが挙げられる。



式(b)の環状アミンとしては次のものが挙げられる。



式(c)の環状アミンとしては次のものが挙げられる。



Aにおける炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1,1-ジメチルエチレン、2,2-ジメチルエチレン、エチルメチレン、ジエチルメチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、3-メチルトリメチレンなどが挙げられ、メチレンまたはエチレンが好ましい。

R⁶におけるアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどが挙げられ、炭素数1～4のアルキルが好ましい。アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシなどが挙げられ、炭素数1～4のアルコキシが好ましい。

R⁷における置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリール、シクロアルキル、置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテ

ロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキルとは、R⁴ およびR⁵ の場合と同様なものを挙げることができる。これらは置換基を有していても良く、置換基としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素のハロゲン、トリフルオロメチルなどのハロアルキル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどのアルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなどのアルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アルキルスルホニル（メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニルなど）、-SO₂N(R_a)(R_b)基（式中、R_a、R_bは同一または異なって、水素、またはメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチルなどのアルキルを示す）などが挙げられる。

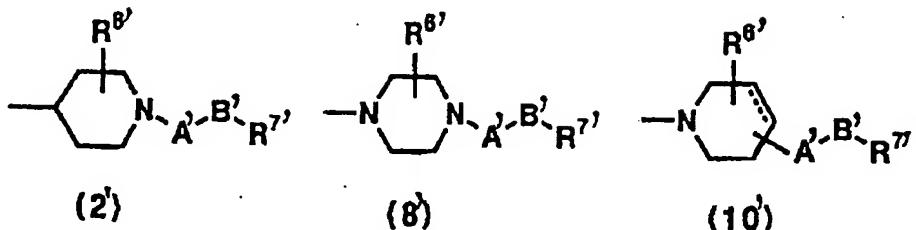
また、一般式（1）において、環Eとしてはベンゼン環および



で表されるチオフェン環が好ましく、チオフェン環としては特に前者が好ましい。

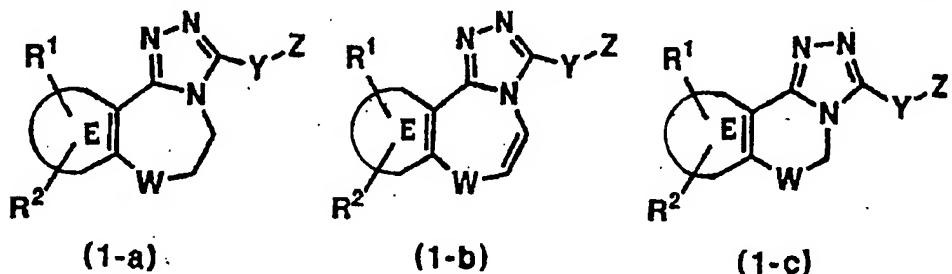
一般式（1）、（1'）において、R¹ およびR^{1'} としては水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アシル（アセチル、プロピオニルなど）、アルキルアミノ（メチルアミノ、エチルアミノなど）、アルキル（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）またはアルコキシ（メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなど）が好ましく、R² は水素、ハロゲンまたはアルコキシ（メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなど）が好ましい。特に好ましくは、R¹ およびR²、R^{1'} およびR^{2'} がともに水素である。Wはメチレン、硫黄原子または酸素原子が好ましく、特に酸素原子が好ましい。-Y-Zとしては、Yは存在しないかまたは炭素数1～4個の直鎖アルキレン鎖で、Zは式（a）、（b）または（c）により表される環状アミンが好まし

い。また、式(a)の環状アミンのうち式(2')、式(b)の環状アミンのうち式(8')、式(c)の環状アミンのうち式(10')



(式中、実線と点線で表される結合は単結合または二重結合を示し、A'は存在しないか、または炭素鎖1～4個を有する直鎖アルキレン鎖を示し、B'は存在しないか、またはカルボニルを示し、R⁶'は水素を示し、R⁷'は置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す。)で表される基が特に好ましい。ここで、R⁷'におけるアリールとしてはフェニル、ナフチル、あるいはハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ニトロ、アミノ、メチルアミノなどの置換基1～2個を有するフェニルが挙げられ、ヘテロアリールとしてはチエニルなどが挙げられる。縮合ヘテロアリールとしてはハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、メトキシなどの置換基を1～3個有する1, 2-ベンゾイソキサゾール-3-イル、ベンゾ[b]フラン-3-イル、1, 4-ベンゾジオキサン-2-イル、6-アセチル-2-エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-3-イルなどが挙げられる。

なお一般式(1)はXの定義に応じて下記の3態様の化合物を包含する。



(式中の各記号は前記と同義)

一般式(1)の好ましい化合物として、

3 - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - 1, 2, 4 - トリアゾロ [3, 4 - a] (2) ベンゾアゼピン、

3 - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾロ [4, 3 - d] (1, 4) ベンゾオキサゼピン、

3 - (2 - (4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾロ [4, 3 - d] (1, 4) ベンゾオキサゼピン、

3 - (2 - (4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾロ [4, 3 - d] (1, 4) ベンゾオキサゼピン、

3 - (3 - (4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) プロピル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾロ [4, 3 - d] (1, 4) ベンゾオキサゼピン、

3 - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1, 2, 4 - トリアゾロ [4, 3 - d] (1, 4) ベンゾオキサゼピン、

3 - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾロ [4, 3 - d] (1, 4) ベンゾチアゼピン、

3 - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾロ [4, 3 - a] イソキノリン、

3 - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾロ [4, 3 - d] (1, 4) ベンゾチアゼピン 7, 7 - ジオキシド、

5, 6 - ジヒドロ - 3 - (2 - (4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1, 2, 4 - トリアゾロ [4, 3 - d] (1, 4) ベンゾオキサゼピン、

3-(2-(4-(6-フルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン、

5,6-ジヒドロ-3-(2-(3,6-ジヒドロ-4-(2-ナフチル)-2H-ピリジン-1-イル)エチル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン、および

3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン

から選ばれる化合物またはその医薬上許容しうる塩が挙げられる。

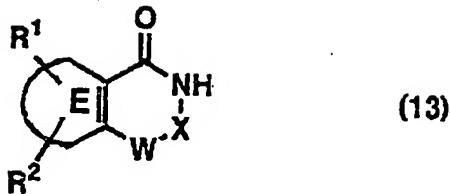
一般式(1)の化合物の医薬上許容しうる塩としては、無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など)または有機酸(酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、アスコルビン酸など)との酸付加塩が挙げられる。

一般式(1)の化合物およびその医薬上許容しうる塩は水和物あるいは溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物、溶媒和物もまた本発明に包含される。また一般式(1)の化合物が不斉原子を有する場合には少なくとも2種類の光学異性体が存在する。これらの光学異性体およびそのラセミ体は本発明に包含される。

一般式(1)の化合物および一般式(1)に含まれる本発明化合物は次の方法(1)～(18)によって合成することができる。

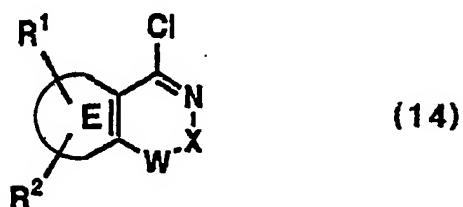
方法(1)

日本化学雑誌 第83巻第3号343-347頁(1962年)、ケミカルアブストラクト 第69巻18565x(1968年)、米国特許第4,735,940号、国際特許出願公開WO93/13105号公報などに記載の方法によって得られる一般式(13)



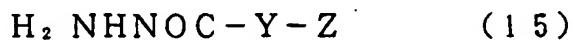
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を適當な溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレンまたはこれらの任意の混合溶媒など）中、塩素化剤（五塩化リン、三塩化リン、オキシ塩化リンなど）と室温または溶媒の還流温度で1～24時間反応させることにより、一般式（14）



(式中、各記号は前記と同義である。)

により示される化合物が得られる。この化合物を適當な溶媒（メタノール、エタノール、ブタノール、エチレングリコール、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンまたはこれらの任意の混合溶媒など）中、一般式（15）



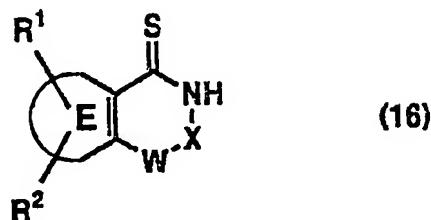
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物の存在下、室温から200°Cで1～24時間反応させることにより、一般式（1）の化合物が得られる。

方法（2）

一般式（13）の化合物を適當な溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレンまたはこれらの任意の混合溶媒など）中、チオン化剤、たとえば五硫化リン、Lawesson試薬〔2,4-ビス（4-メトキシフェニル）-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド〕などと、室温または溶媒の還流温

度で1～24時間反応させることにより一般式(16)

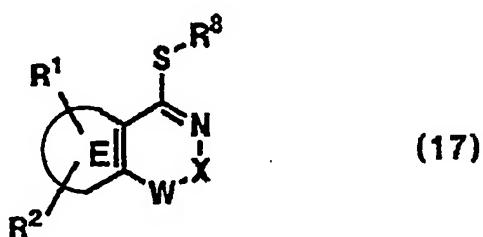


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。この化合物を適当な溶媒(メタノール、エタノール、ブタノール、エチレングリコール、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、一般式(15)により表される化合物の存在下、室温から200°Cで1～24時間反応させることにより、一般式(1)の化合物が得られる。

方法(3)

一般式(16)の化合物を、反応を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、水またはこれらの混合溶媒など)中、塩化ベンジル、塩化p-ニトロベンジル、ヨウ化メチルなどと、水酸化カリウム、カリウム第3級ブトキシドなどの塩基の存在下、室温または溶媒の還流温度で1～24時間反応させることにより、一般式(17)

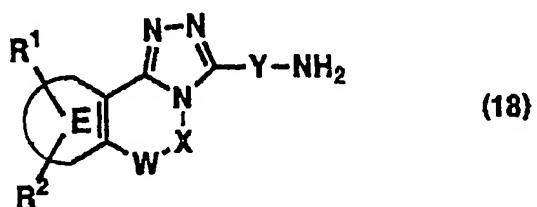


(式中、R⁸はメチル、ベンジル、p-ニトロベンジルなどを示し、他の各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。この化合物を適當な溶媒（メタノール、エタノール、ブタノール、エチレングリコール、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンまたはこれらの任意の混合溶媒など）中、一般式（15）で表される化合物と室温または溶媒の還流温度で1～24時間反応させることにより、一般式（1）の化合物が得られる。

方法（4）

一般式（18）

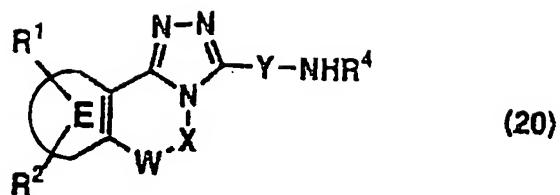


（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物またはその酸付加塩、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、シュウ酸塩などを、反応を阻害しない適當な溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N, N-ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など）中、一般式（19）



（式中、 G^1 は塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどを示し、 R^4 は前記と同義である。）により表される化合物と、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンなどの塩基の存在下、氷冷下または室温で1～24時間反応させることにより、一般式（20）



(式中、各記号は前記と同義である。)

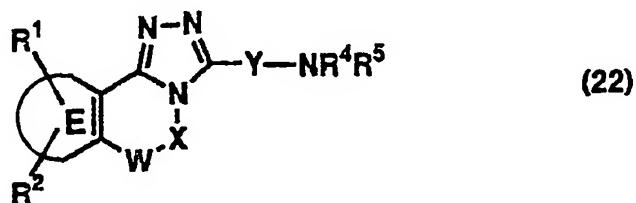
により表される化合物が得られる。

方法 (5)

一般式 (20) の化合物またはその酸付加塩、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、シュウ酸塩などを、反応を阻害しない適当な溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジエチルエーテルまたはこれら任意の混合溶媒など）中、一般式 (21)



(式中、 G^2 は塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどを示し、 R^5 は前記と同義である。) により表される化合物と、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンなどの塩基の存在下、氷冷下または室温で 1 ~ 24 時間反応させることにより、一般式 (22)

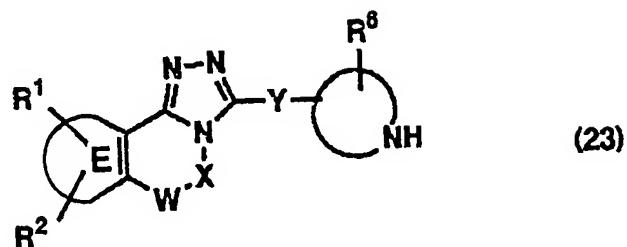


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

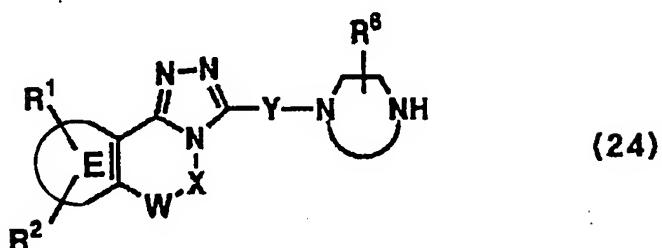
方法 6

一般式 (23)



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物または一般式 (24)



(式中、各記号は前記と同義である。)

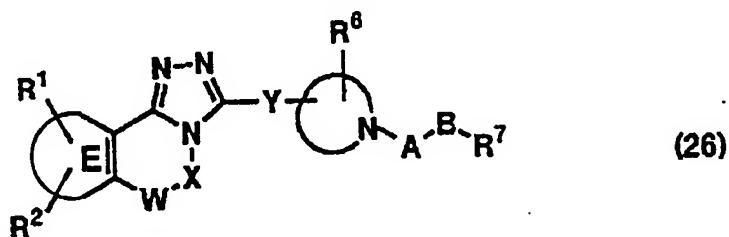
により表される化合物またはその酸付加塩、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、シュウ酸塩などを、反応を阻害しない適当な溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N, N-ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など）中、一般式 (25)

$G^3 - A - B - R^7$ (25)

(式中、 G^3 は塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンス

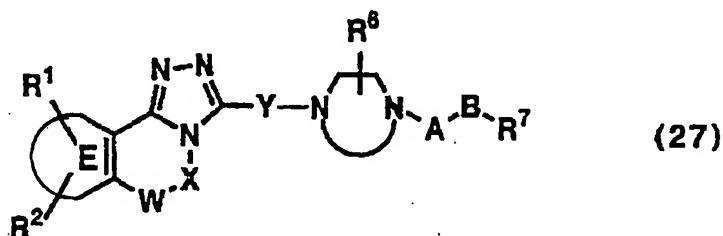
ルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどを示し、他の各記号は前記と同義である。)

により表される化合物と、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンあるいはジメチルアミノピリジンなどの塩基の存在下、氷冷下または室温で1~24時間反応させることにより、一般式(26)



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物、または一般式(27)



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

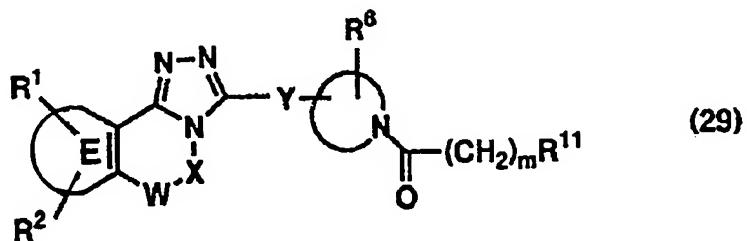
方法(7)

一般式(23)または一般式(24)の化合物またはその酸付加塩、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ショウ酸塩を反応を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、一般式(28)



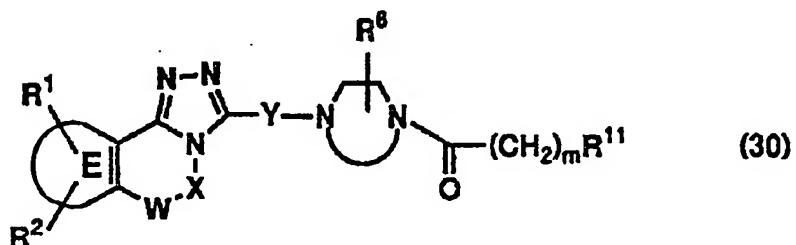
(式中、R¹¹は置換基を有してもよいアリールまたはヘテロアリールを示し、m

は1～7の数字を示す。)により表される化合物とトリエチルアミンなどの第3級アミンの存在下、1, 3-ジシクロヘキシリカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノホスホン酸ジエステルなどの縮合剤と氷冷下または室温で1～24時間反応させることにより、一般式(29)



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物、または一般式(30)

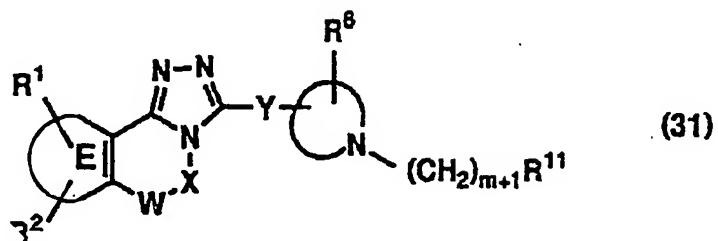


(式中、各記号は前記と同義である。)

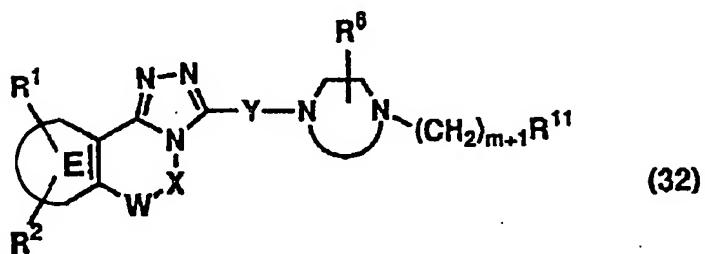
により表される化合物が得られる。なお、一般式(28)の化合物の反応性誘導体(酸クロリド、アシルイミダゾールなど)を用いた場合、反応は、反応を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼンまたはこれら任意の混合溶媒など)中、トリエチルアミンなどの第3級アミンあるいはピリジンなどの存在下、氷冷下または室温で1～24時間反応させることにより、反応が進行する。

このようにして得られた一般式(29)または一般式(30)の化合物を反応を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエンま

たはこれらの任意の混合溶媒など) 中、水素化アルミニウムリチウム、ボランなどの還元剤を用いて -78 °C から室温で 1 ~ 24 時間還元反応を行うことにより、一般式 (31)



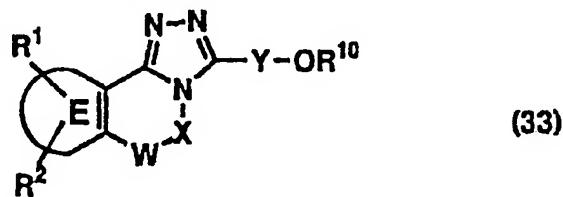
(式中、各記号は前記と同義である。)
により表される化合物、または一般式 (32)



(式中、各記号は前記と同義である。)
により表される化合物が得られる。

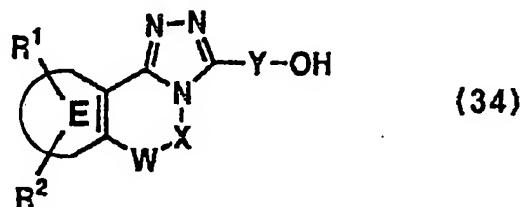
方法 8

一般式 (33)



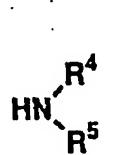
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を常法に従い、適當な酸、例えば、塩酸、臭化水素、トリフルオロ酢酸などを作用させることにより脱保護を行うと、一般式(34)

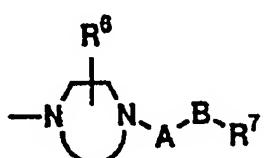


(式中、各記号は前記と同義である。)

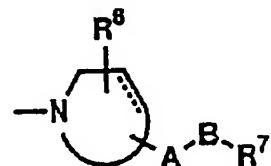
により表される化合物が得られる。これを反応を阻害しない適當な溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンなど）中、トリエチルアミンなどの塩基存在下、p-トルエンスルホニルクロリドあるいはメタンスルホニルクロリドなどを作用させ脱離基を導入した後、反応を阻害しない溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルまたはこれらの任意の混合溶媒など）中、炭酸カリウム、ビリジン、トリエチルアミンなどの適當な脱水素剤の存在下、一般式(35)、(36)または(37)



(35)



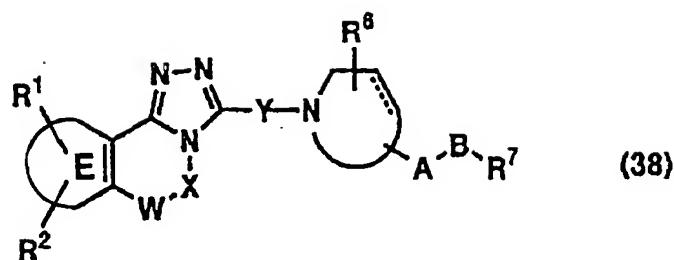
(36)



(37)

(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物あるいはその酸付加塩、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、シュウ酸塩などと室温から溶媒の還流で1～24時間反応させることにより、一般式(22)、(27)の化合物または一般式(38)

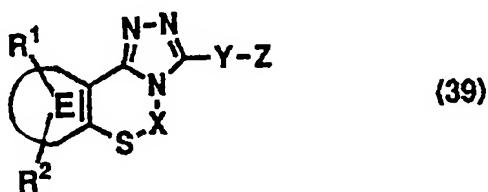


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物がそれぞれ得られる。

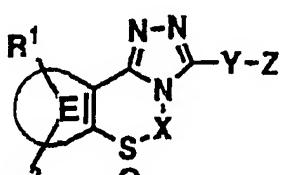
方法 (9)

上記方法のいずれかによって製造されるWが硫黄原子である一般式 (39)

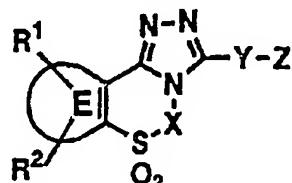


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物あるいはその酸付加体、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、シュウ酸塩などに塩化メチレン中、氷冷下、m-クロロ過安息香酸を作用させることにより、あるいは蟻酸または酢酸中、過酸化水素水などを作用させることにより、一般式 (40-a) または一般式 (40-b)



(40-a)



(40-b)

(式中、各記号は前記と同義である。)

により示される化合物が得られる。

上記方法において用いられた出発化合物は、次の方法によって合成することができる。

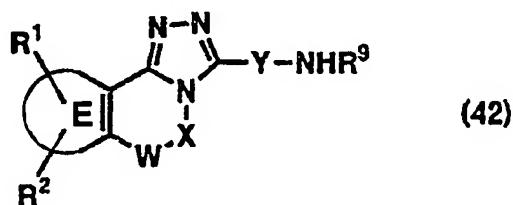
方法(10)

一般式(14)、(16)または(17)の化合物を、反応を阻害しない適当な溶媒(メタノール、エタノール、ブタノール、エチレングリコール、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、一般式(41)



(式中、R⁹は第3級ブトキシカルボニル基あるいはベンジルオキシカルボニル基などの反応に影響されない保護基を示す。他の記号は前記と同義である。)

により表される化合物の存在下、室温から200°Cで1~24時間反応させることによって、一般式(42)



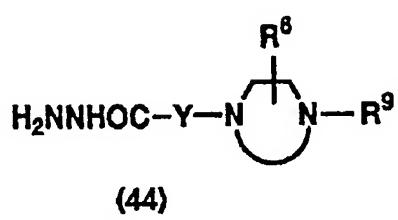
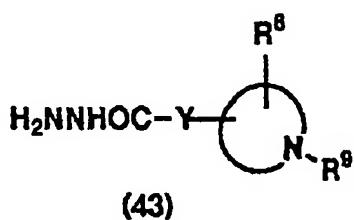
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

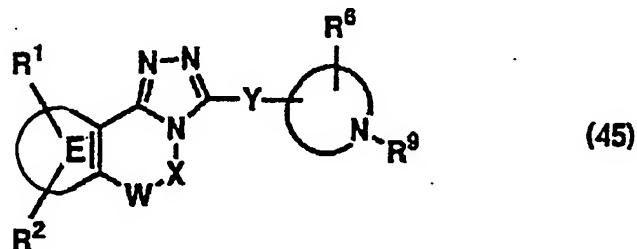
一般式(18)の化合物は、上記一般式(42)の化合物を常法に従い、適当な酸たとえば塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸などを作用させて脱保護を行うことによって得られる。

方法(11)

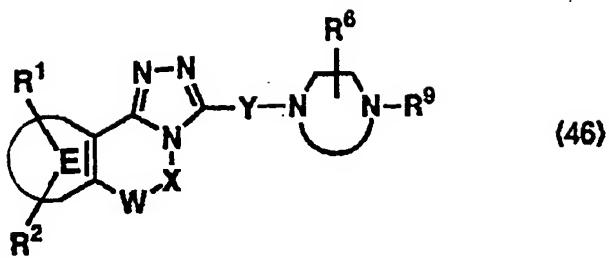
一般式(14)、(16)または(17)の化合物を、反応を阻害しない適当な溶媒(メタノール、エタノール、ブタノール、エチレングリコール、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、一般式(43)または(44)



(式中、R⁹は第3級ブトキシカルボニル基あるいはベンジルオキシカルボニル基などの反応に影響しない保護基を示す。他の各記号は前記と同義である。)により表される化合物の存在下、室温から200°Cで1~24時間反応させることによって、一般式(45)



(式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物、または一般式(46)



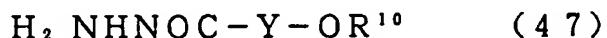
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

一般式(23)または一般式(24)の化合物は、上記一般式(45)または一般式(46)の化合物を常法に従い、適当な酸たとえば塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸などを作用させて脱保護をおこなうことによって得られる。

方法(12)

一般式(14)、(16)あるいは(17)の化合物を、反応を阻害しない適当な溶媒(メタノール、エタノール、ブタノール、エチレングリコール、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、一般式(47)



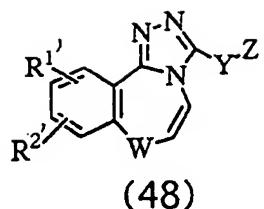
(式中、R¹⁰はメトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリエチルシリル基などの反応に影響しない保護基を示す。他の記号は前記と同義である。)

により表される化合物の存在下、室温から200°Cで1~24時間反応させる事により、一般式(33)の化合物が得られる。

次に放射性縮合トリアゾール化合物の製法について説明する。

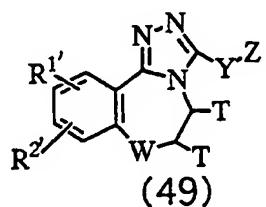
方法(13)

一般式(48)



(式中、R^{1'}、R^{2'}は同一または異なって水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルコキカルボニル、アシル、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシ、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアルコキシを示し、Wはメチレン、酸素原子またはN-R³（式中、R³は水素、アルキル、フェナシル、または置換基を有してもよいアリールアルキルもしくはヘテロアリールアルキルを示す。）を示し、他の各記号は前記と同義である。）

により表される化合物を、反応を阻害しない適当な溶媒（メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、酢酸エチル、水、酢酸、水酸化ナトリウム水溶液、またはこれらの任意の混合溶媒など）中、適当な還元触媒（白金、パラジウム、ニッケル、ロジウム、ルテニウム、およびこれら触媒を担体に吸着させたものなど）の存在下、トリチウムガスを通じつつ、室温または溶媒の還流温度で1～24時間、攪拌または振盪して接触還元することによって、一般式（49）

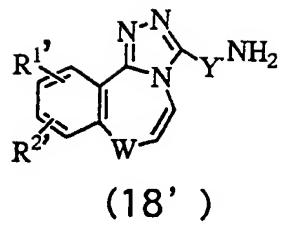


（式中、各記号は前記と同義である。）

の化合物が得られる。

方法（14）

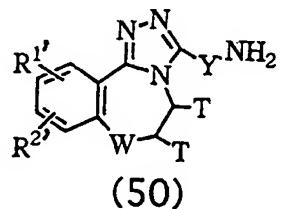
一般式(18')



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を方法(13)と同様の条件下、還元することによって、

一般式(50)



(式中、各記号は前記と同義である。)

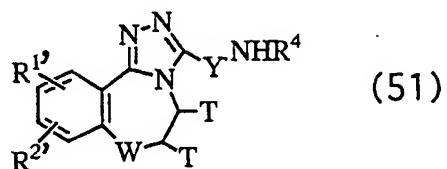
の化合物が得られる。一般式(50)の化合物を、反応を阻害しない適当な溶媒
(塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など)
中、一般式(19)

$G^1 - R^4$ (19)

(式中、 G^1 は塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどを示し、 R^4 は前記と同義である。)

により表される化合物と、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジ

ンなどの塩基の存在下、氷冷下または室温で1～24時間反応させることにより、
一般式(51)



(式中、各記号は前記と同義である。)
により表される化合物が得られる。

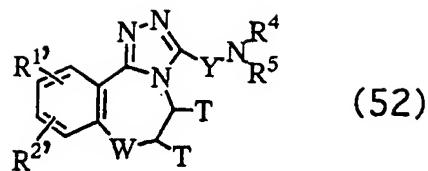
方法(15)

一般式(51)の化合物またはその酸付加塩、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、シュウ酸塩などを、反応を阻害しない適当な溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジエチルエーテルまたはこれら任意の混合溶媒など)中、一般式(21)



(式中、 G^2 は塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどを示し、 R^5 は前記と同義である。)

により表される化合物と、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンなどの塩基の存在下、氷冷下または室温で1～24時間反応させることにより、一般式(52)

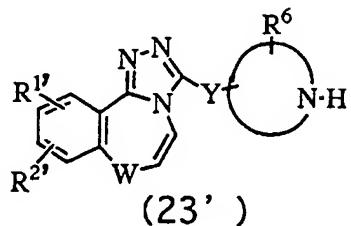


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

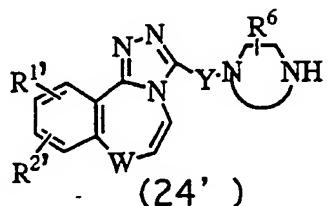
方法 (16)

一般式 (23')



(式中、各記号は前記と同義である。)

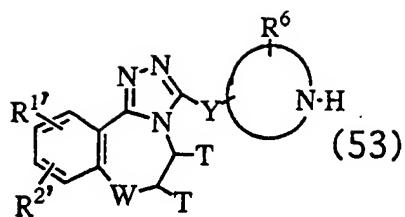
により表される化合物または一般式 (24')



(式中、各記号は前記と同義である。)

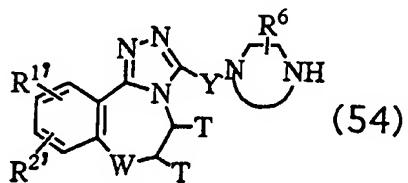
により表される化合物を方法 (13) と同様の条件下、還元することによって、

一般式 (53)



(式中、各記号は前記と同義である。)

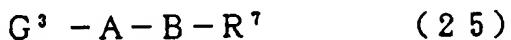
の化合物、または一般式 (54)



(式中、各記号は前記と同義である。)

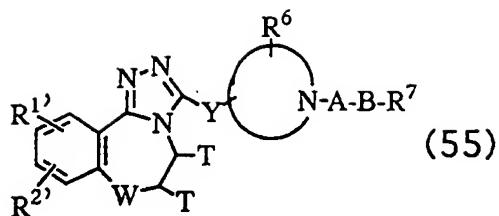
により表される化合物が得られる。

一般式 (53) または一般式 (54) により表される化合物またはその酸付加塩、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ショウ酸塩などを、反応を阻害しない適当な溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N, N-ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など）中、一般式 (25)



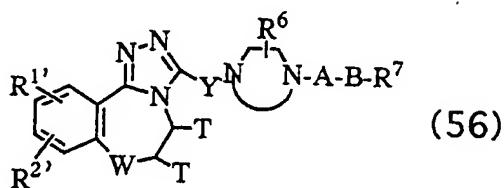
(式中、 G^3 は塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどを示し、他の各記号は前記と同義である。)

により表される化合物と、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンあるいはジメチルアミノピリジンなどの塩基の存在下、氷冷下または室温で1～24時間反応させることにより、一般式 (55)



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物、または一般式 (56)



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

方法 (17)

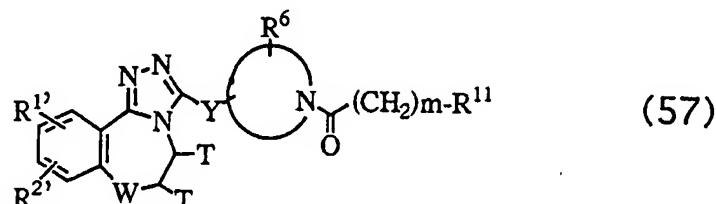
一般式 (53) または一般式 (54) の化合物またはその酸付加塩、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ショウ酸塩を反応を阻害しない適当な溶媒 (テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など) 中、一般式 (28)



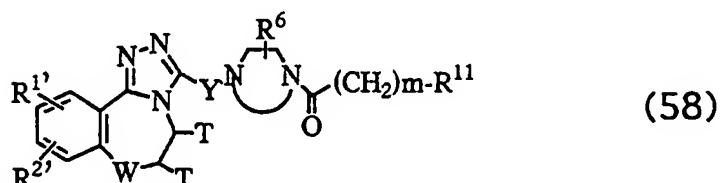
(式中、 R^{11} は置換基を有してもよいアリールまたはヘテロアリールを示し、 m は1～7の数字を示す。)

により表される化合物とトリエチルアミンなどの第3級アミンの存在下、1, 3

ージシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノブロピル)カルボジイミド、シアノホスホン酸ジエステルなどの縮合剤と氷冷下または室温で1~24時間反応させることにより、一般式(57)



(式中、各記号は前記と同義である。)
により表される化合物、または一般式(58)

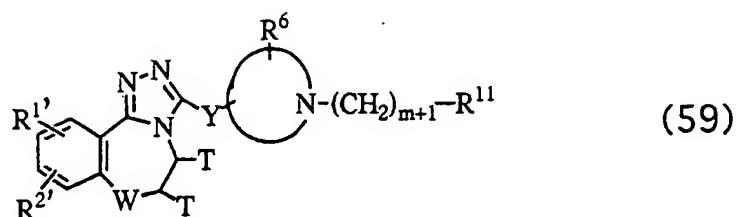


(式中、各記号は前記と同義である。)
により表される化合物が得られる。

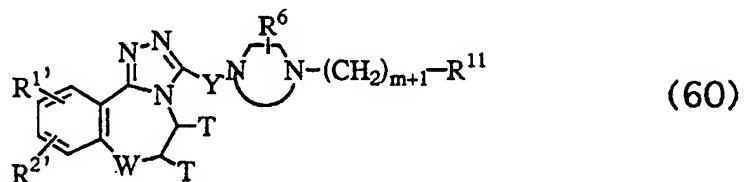
なお、一般式(28)の化合物の反応性誘導体（酸クロリド、アシリイミダゾールなど）を用いた場合、反応は、反応を阻害しない適当な溶媒（テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼンまたはこれら任意の混合溶媒など）中、トリエチルアミンなどの第3級アミンあるいはピリジンなどの存在下、氷冷下または室温で1~24時間反応させることにより、進行する。

このようにして得られた一般式(57)または一般式(58)の化合物を反応を阻害しない適当な溶媒（テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエンまたはこれらの任意の混合溶媒など）中、水素化アルミニウムリチウム、ボランな

どの還元剤を用いて -78 °C から室温で 1 ~ 24 時間還元反応を行うことにより、
一般式 (59)



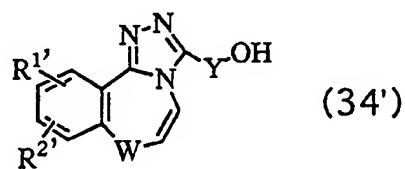
(式中、各記号は前記と同義である。)
により表される化合物、または一般式 (60)



(式中、各記号は前記と同義である。)
により表される化合物が得られる。

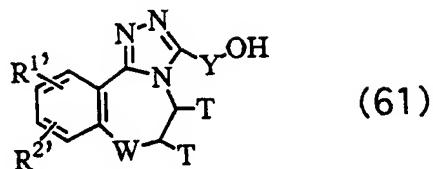
方法 (18)

一般式 (34')



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を方法(13)と同様の条件下、還元することによって、一般式(61)

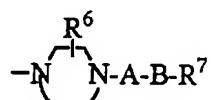


(式中、各記号は前記と同義である。)

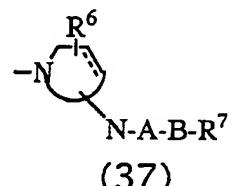
により表される化合物が得られる。一般式(61)の化合物を、反応を阻害しない適當な溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンなど)中、トリエチルアミンなどの塩基存在下、p-トルエンスルホニルクロリドあるいはメタノスルホニルクロリドなどを作用させ脱離基を導入した後、反応を阻害しない溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの適當な脱水素剤の存在下、一般式(35)、(36)または(37)



(35)



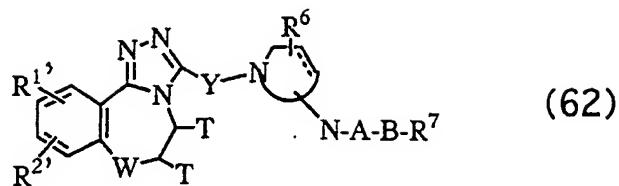
(36)



(37)

(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物あるいはその酸付加塩、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、シュウ酸塩などと室温から溶媒の還流温度で1~24時間反応させることにより、一般式(52)、(56)の化合物または一般式(62)



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物がそれぞれ得られる。

一般式（1）の化合物の医薬上許容しうる塩としては無機酸または有機酸との酸付加塩が挙げられ、一般式（I）の化合物を常法により無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など）、有機酸（酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタノスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、アスコルビン酸など）と処理することにより塩とすることができる。

このようにして得られる本発明化合物は再結晶法、カラムクロマト法などの常法により単離精製することができる。得られる生成物がラセミ体であるときは、たとえば光学活性な酸との塩の分別再結晶により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムを通すことにより、所望の光学活性体に分割することができる。個々のジアステレオマーは分別結晶化、クロマトグラフィーなどの手段によって分離することができる。これらは光学活性な原料化合物などを用いることによっても得られる。また、立体異性体は再結晶法、カラムクロマト法などにより単離することができる。

本発明の化合物、光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、D₄受容体に対し選択的かつ強い遮断作用を有するD₄受容体アンタゴニストであるため、陽性症状のみならず陰性症状に対しても効果を示す有用な抗精神病薬である。またD₂受容体拮抗作用を有する従来の抗精神病薬を投与した場合に見られる錐体外路症状や内分泌異常といった副作用が軽減された抗精神病薬として期待される。

また、一般式(1)の化合物はD₄受容体に高い親和性と選択性を有するため、これらの化合物の放射性活性物質(ラジオリガンド)は、D₄受容体の選択的なラジオリガンドとして産業上有用な化合物である。すなわち、一般式(1')のラジオリガンドはヒトまたは動物(マウス、ラット、モルモット、イヌ、サルなど)の生体各部位(大脳皮質、海馬、線状体など)から調製した膜画分を用いたD₄受容体結合試験に用いることができ、またヒトおよびその他の動物よりクローニングされたD₄受容体発現細胞あるいは生体各部位から調製した膜画分を用いたD₄受容体結合試験法によって、D₄受容体に親和性を有する化合物のスクリーニングに用いることができる。さらに、D₄受容体を標識したオートラジオグラフィーによってヒトまたは動物におけるD₄受容体の分布、受容体数あるいは分裂病患者の脳におけるD₄受容体数の変化を知ることができる。

本発明の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を医薬として用いる場合、本発明化合物を製薬上許容しうる担体(賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など)と混合して得られる医薬組成物あるいは製剤(錠剤、ピル剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤、注射剤、点滴剤あるいは坐剤など)の形態で経口的または非経口的に投与することができる。

医薬組成物は通常の方法にしたがって製剤化することができる。本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などを含むものである。注射用調剤、たとえば無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤および懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製することができる。その無菌注射用調剤は、また、たとえば水溶液などの非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌の注射のできる溶液または懸濁液であってもよい。使用することのできるベヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いることができる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、

天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油または脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセリド類も含められる。直腸投与用の坐剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、たとえば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが、腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造することができる。経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などの上記したもののがあげられる。そのような剤型において、活性成分化合物は少なくとも一つの添加物、たとえばショ糖、乳糖、セルロース糖、マニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成または半合成のポリマー類またはグリセリド類と混合することができる。そのような剤型物は、また、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、たとえば不活性希釈剤、マグネシウムステアレートなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン類などの保存剤、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤などがあげられる。錠剤およびピル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、たとえば水を含んでいてもよい。

投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。本発明化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路などによって異なるが、たとえば非経口的には皮下、静脈内、筋肉内または直腸内に、約0.01～50mg／人／日、好ましくは0.01～20mg／人／日投与され、ま

た経口的には約0.01～150mg／人／日、好ましくは0.1～100mg／人／日投与されることが望ましい。

図面の簡単な説明

図1は、D4.2とD4.5のDNAの塩基配列の一部を示す図である。

図2は、D4.2とD4.5のDNAの塩基配列の一部を示す図であって、図1に続く部分を示す。

図3は、D4.2とD4.5のDNAの塩基配列の一部を示す図であって、図2に続く部分を示す。

図4は、D4.2とD4.5のDNAの塩基配列の一部を示す図であって、図3に続く部分を示す。

図5は、D4.2とD4.5のDNAの塩基配列の一部を示す図であって、図4に続く部分を示す。

図6は、D4.2とD4.5のDNAの塩基配列の一部を示す図であって、図5に続く部分を示す。

図7は、D4.2とD4.5のDNAの塩基配列の一部を示す図であって、図6に続く部分を示す。

以下、本発明を原料合成例、実施例、製剤処方例および実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

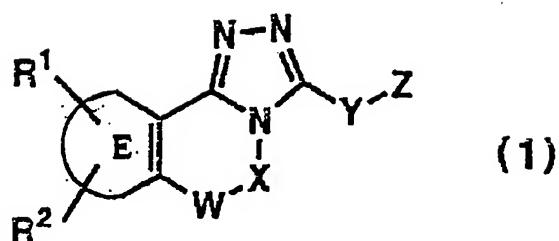
原料合成例 1

ベンツェ (W. L. Bencze) らの方法 [ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー (J. Med. Chem.) 第14巻、40頁 (1971)] に従い合成を行った。

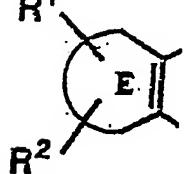
α -テトラロン 20g およびアジ化ナトリウム 10g を含む 300ml 酢酸溶液に、50°C～55°C にて濃硫酸 30ml を 2～3 時間かけて滴下した。反応終了後、炭酸ナトリウム水溶液にて処理し、反応液を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル

請求の範囲

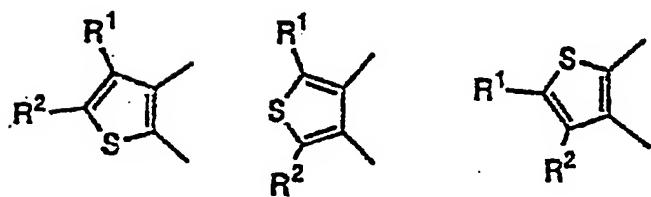
1. 一般式 (1)



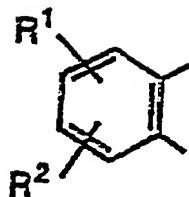
(式中、環E R^1



は下記の式：



または



で表されるチオフェンまたはベンゼンを示し、

R^1 および R^2 は同一または異なっていてもよく、それぞれ水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルコキシカルボニル、アシル、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシ、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アシルオキシ

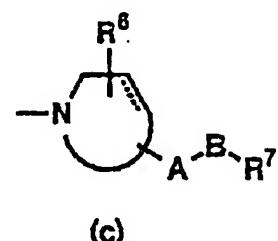
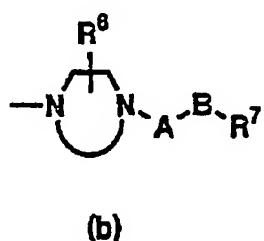
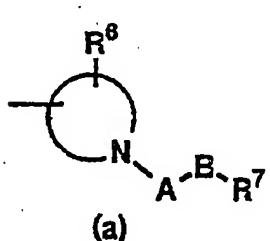
アルキル、アルコキシアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルを示し、

Wはメチレン、硫黄原子、SO、SO₂、酸素原子またはN-R³（式中、R³は水素、アルキル、フェナシル、または置換基を有してもよいアリールアルキルもしくはヘテロアリールアルキルを示す。）を示し、

Xはメチレン、エチレンまたはビニレンを示し、

Yは存在しないか、または炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、

Zは-NH₂、-NHR⁴（式中、R⁴はアルキル、シクロアルキル、置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキル、または置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリールを示す。）、-N(R⁴)(R⁵)（式中、R⁵はアルキル、シクロアルキル、置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキル、または置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリールを示し、R⁴は前記と同義。）、または式(a)、(b)もしくは(c)の環状アミン

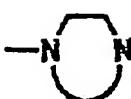


（式中、式(a)中の環状アミン



は環中にさらに酸素原子を有し

ていてもよく、ピロリジンル、ピペリジンまたはモルホリンを示し、式(b)中

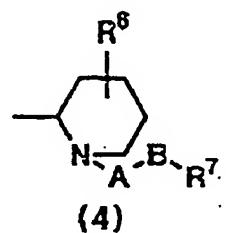
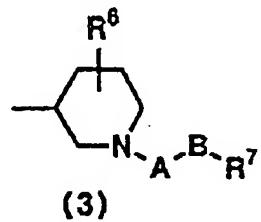
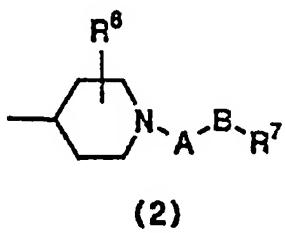
の環状アミン  は、ピペラジンまたはホモピペラジンを示し、式

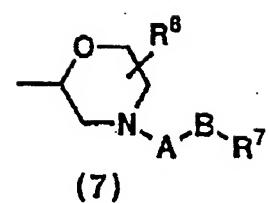
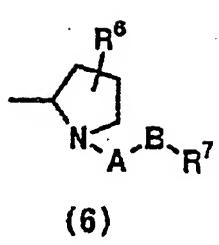
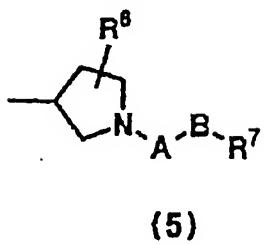
(c) 中の環状アミン  は環中にさらに酸素原子を有していてもよ

く、ピロリジン、ピペリジン、3, 6-ジヒドロー-2H-ピリジンまたはモルホリンを示し、実線と点線で表される結合は単結合または二重結合を示し、Aは存在しないか、または炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、Bは存在しないか、または硫黄原子、酸素原子、カルボニルもしくはヒドロキシメチルを示し、R⁶は水素、ヒドロキシ、アルキルまたはアルコキシを示し、R⁷は水素、置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリール、シクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキルを示す。) を示す。)

により表される縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

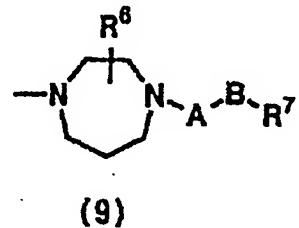
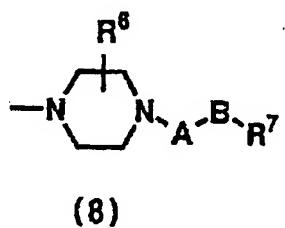
2. 一般式(1)のZにおいて、環状アミン(a)が、下記式(2)、(3)、(4)、(5)、(6)または(7)で表される環状アミンである請求の範囲第1項記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。





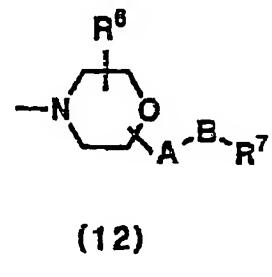
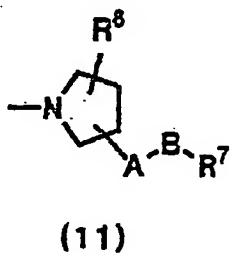
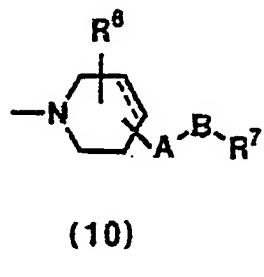
(式中の各記号は前記と同義)

3. 一般式(1)のZにおいて、環状アミン(b)が、下記式(8)または(9)で表される環状アミンである請求の範囲第1項記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。



(式中の各記号は前記と同義)

4. 一般式(1)のZにおいて、環状アミン(c)が、下記式(10)、(11)または(12)で表される環状アミンである請求の範囲第1項記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。



(式中の各記号は前記と同義)

5. 一般式(1)において、

R^1 は水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アシル、アルキルアミノ、アルキルまたはアルコキシを示し；

R^2 は水素、ハロゲンまたはアルコキシを示し；

W はメチレン、硫黄原子または酸素原子を示し；

X はメチレン、エチレンまたはビニレンを示し；

Y は存在しないか、または炭素鎖1から3個を有する直鎖状アルキレン鎖を示し；

Z は式(a)、(b)または(c)により表される環状アミンを示す；

縮合トリアゾール化合物である請求の範囲第1項記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

6. 一般式(1)において、

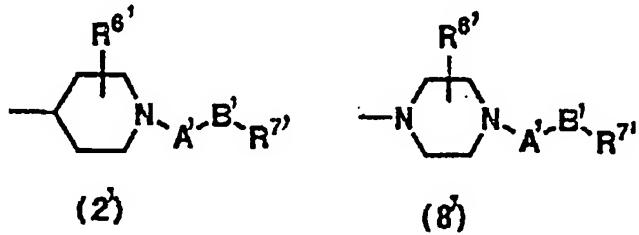
R^1 および R^2 はそれぞれ水素を示し；

W はメチレン、硫黄原子または酸素原子を示し；

X はメチレン、エチレンまたはビニレンを示し；

Y は存在しないか、または炭素鎖1から3個を有する直鎖状アルキレン鎖を示し；

Z は式(2')または式(8')



(式中、 A' は存在しないか、または炭素数1～4個を有する直鎖アルキレン鎖を示し、 B' は存在しないか、またはカルボニルを示し、 $R^{6'}$ は水素を示し、

R⁷’は置換基を有してもよいアリールまたはヘテロアリールを示す。)

により表される基を示す；

縮合トリアゾール化合物である請求の範囲第1項記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

7. 3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-1,2,4-トリアゾロ[3,4-a][2]ベンゾアゼピン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン、

3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン、

3-(2-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン、

3-(3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾチアゼピン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]イソキノリン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-

5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾチアゼピン 7, 7-ジオキシド、

5, 6-ジヒドロ-3-(2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン、

3-(2-(4-(6-フルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン、

5, 6-ジヒドロ-3-(2-(3, 6-ジヒドロ-4-(2-ナフチル)-2H-ピリジン-1-イル)エチル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピンおよび

3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン

から選ばれる請求の範囲第1項記載の縮合トリアゾール化合物またはその医薬上許容しうる塩。

8, 6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン、

9-クロロ-6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン、

6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン、

3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロチエノ[3, 2-f]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]チアゼピン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-

5, 6-ジヒドロチエノ [3, 2-f] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d]

[1, 4] チアゼピン、

6, 7-ジヒドロ-3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ [3, 2-c] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] アゼピン、

3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロチエノ [3, 2-f] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] チアゼピン、

5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ [2, 3-f] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] オキサゼピン、

5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ [2, 3-f] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] オキサゼピン、

5, 6-ジヒドロ-3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)チエノ [2, 3-f] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] オキサゼピン

6, 7-ジヒドロ-3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5H-チエノ [3, 2-c] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] アゼピン、

6, 7-ジヒドロ-3-(3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5H-チエノ [3, 2-c] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] アゼピンおよび

3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5, 6-ジヒドロチエノ [3, 2-f] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] チアゼピン

から選ばれる請求の範囲第1項記載の縮合トリアゾール化合物またはその医薬上

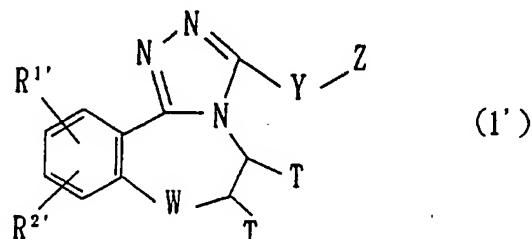
許容しうる塩。

9. 請求の範囲第1項記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩と製薬上許容しうる担体を含む医薬組成物。

10. 請求の範囲第1項記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を含む医薬。

11. 抗精神病薬である請求の範囲第10項記載の医薬。

12. 一般式(1')



(式中、R^{1'}およびR^{2'}は同一または異なっていてもよく、それぞれ水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルコキシカルボニル、アシル、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシ、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアルコキシを示し、

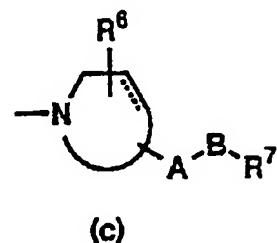
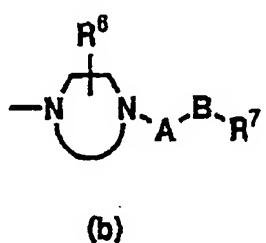
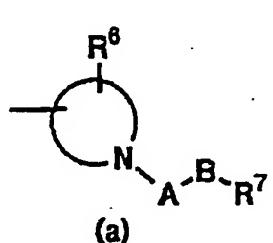
Wはメチレン、酸素原子またはN-R³（式中、R³は水素、アルキル、フェナシル、または置換基を有してもよいアリールアルキルもしくはヘテロアリールアルキルを示す。）を示し、

Tはトリチウムを示し、

Yは存在しないか、または炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、

Zは-NH₂、-NHR⁴（式中、R⁴はアルキル、シクロアルキル、置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロ

アリールアルキル、または置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリールを示す。）、 $-N(R^4)(R^5)$ （式中、 R^5 はアルキル、シクロアルキル、置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキル、または置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリールを示し、 R^4 は前記と同義。）、または式（a）、（b）もしくは式（c）の環状アミン



（式中、式（a）中の環状アミン は環中にさらに酸素原子を有してもよく、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリンを示し、式（b）中の

環状アミン はピペラジンまたはホモピペラジンを示し、式

（c）中の環状アミン は環中にさらに酸素原子を有してもよく、

、ピロリジン、ピペリジン、3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジンまたはモルホリンを示し、実線と点線で表される結合は単結合または二重結合を示し、Aは存在しないか、または炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、Bは存在しないか、または硫黄原子、酸素原子、カルボニルもしくはヒドロキシメチルを示し、 R^6 は水素、ヒドロキシ、アルキルまたはアルコキシを示し、 R^7 は水素、置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮

合ヘテロアリール、シクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキルを示す。) を示す。】

により表される放射性縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその塩。

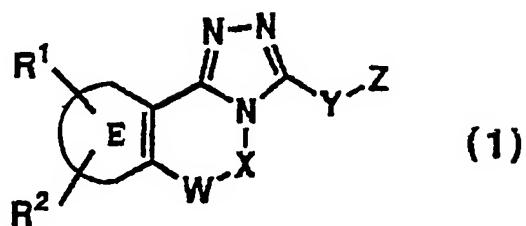
13. 3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5, 6-ジトリチウム-1, 2, 4-トリアゾロ(4, 3-d)(1, 4)ベンゾオキサゼピンである請求の範囲第12項記載の放射性縮合トリアゾール化合物またはその塩。

14. 請求の範囲第12項記載の放射性縮合トリアゾール化合物またはその塩からなるD₄受容体リガンド。

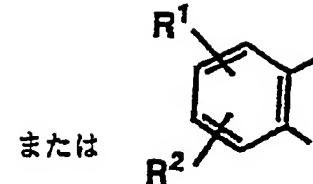
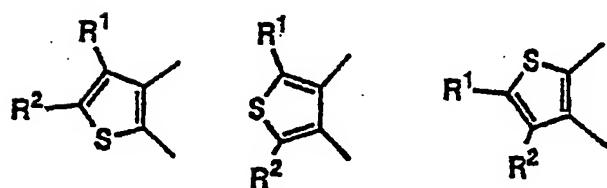
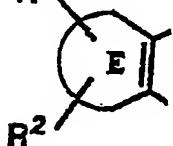
15. 請求の範囲第12項記載の放射性縮合トリアゾール化合物またはその塩を用いることを特徴とするヒトまたは動物のD₄受容体を標識する方法。

補正書の請求の範囲

[1996年12月24日(24. 12. 96) 国際事務局受理：出願当初の請求の範囲1が補正された；他の請求の範囲は変更なし。 (3頁)]



(式中、環E は下記の式：



で表されるチオフェンまたはベンゼンを示し、

R¹ および R² は同一または異なっていてもよく、それぞれ水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルコキシカルボニル、アシル、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシ、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アシルオキシ

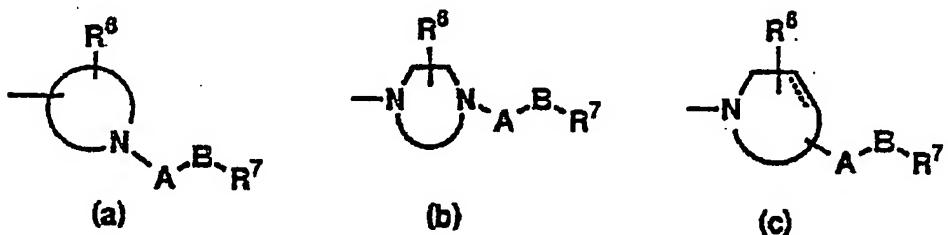
アルキル、アルコキシアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルを示し、

Wはメチレン、硫黄原子、SO、SO₂、酸素原子またはN-R³（式中、R³は水素、アルキル、フェナシル、または置換基を有してもよいアリールアルキルもしくはヘテロアリールアルキルを示す。）を示し、

Xはメチレン、エチレンまたはビニレンを示し、

Yは存在しないか、または炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、

Zは-NH₂、-NHR⁴（式中、R⁴はアルキル、シクロアルキル、置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキル、または置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリールを示す。）、-N(R⁴)(R⁵)（式中、R⁵はアルキル、シクロアルキル、置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキル、または置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリールを示し、R⁴は前記と同義。）、または式(a)、(b)もしくは(c)の環状アミン



(式中、式(a)中の環状アミン



は環中にさらに酸素原子を有し

ていてもよく、ピロリジンル、ピペリジンまたはモルホリンを示し、式(b)中

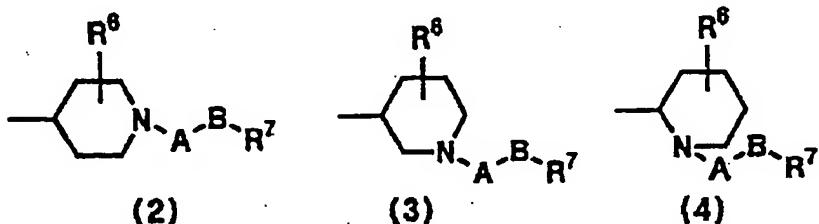
の環状アミン $\text{---N}(\text{---})\text{N}$ は、ピペラジンまたはホモピペラジンを示し、式

(c) 中の環状アミン $\text{---N}(\text{---})\text{N}$ は環中にさらに酸素原子を有していてもよ

く、ピロリジン、ピペリジン、3, 6-ジヒドロー-2H-ピリジンまたはモルホリンを示し、実線と点線で表される結合は単結合または二重結合を示し、Aは存在しないか、または炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、Bは存在しないか、または硫黄原子、酸素原子、カルボニルもしくはヒドロキシメチルを示し、R⁶は水素、ヒドロキシ、アルキルまたはアルコキシを示し、R⁷は水素、置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリール、シクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキルを示す。)を示す。ただし、環Eがベンゼンを示し、Wがメチレンを示し、かつXがメチレンを示すとき、-Y-Zはピロリジニルメチル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルキル、ピペリジニルまたはモルホリニルである場合を除く。)

により表される縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

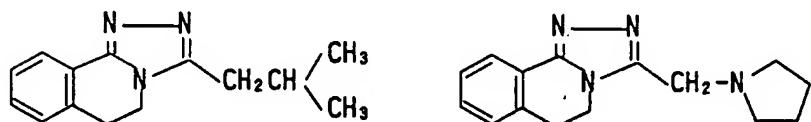
2. 一般式(1)のZにおいて、環状アミン(a)が、下記式(2)、(3)、(4)、(5)、(6)または(7)で表される環状アミンである請求の範囲第1項記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。



条約19条に基づく説明書

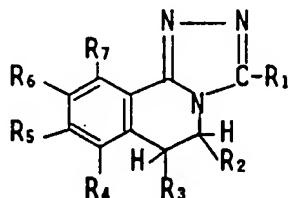
請求の範囲第1項は、一般式(1)で表される化合物のうち、環Eがベンゼンを、WおよびXがメチレンを示すとき、-Y-Zはピロリジニルメチル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルキル、ピペリジニルまたはモルホリニルである化合物を除く補正を行った。

この補正によって、USP3,814,711に開示されている、下記式



で表される化合物は、本願発明の化合物と重複しなくなった。

また、FR1573135に開示されている、下記式



(式中、R₁はアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルキル、ピペリジルまたはモルホリニルを示す)で表される化合物も、本願発明の化合物と重複しなくなった。

国際調査報告に挙げられている他の公報および文献、すなわちUSP3,992,539、Chemical Abstracts、第81巻、Takeda Kennkyusyo HoおよびJP6-501488に開示されている化合物は、全て本願発明の化合物と重複していない。